



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <p>(51) 国際特許分類7<br/>A61K 31/47, 31/505, 31/435, 31/495,<br/>47/30, 47/32, 47/38</p>   |  | A1   | <p>(11) 国際公開番号<br/>WO00/16776</p> <p>(43) 国際公開日<br/>2000年3月30日(30.03.00)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号<br/>PCT/JP99/05046</p> <p>(22) 国際出願日<br/>1999年9月16日(16.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平10/265234 1998年9月18日(18.09.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>武田薬品工業株式会社<br/>(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP]<br/>〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号<br/>Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および<br/>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br/>大河内一宏(OKOCHI, Kazuhiro)[JP/JP]<br/>〒565-0845 大阪府吹田市千里山星が丘3番302号 Osaka, (JP)<br/>清水寿弘(SHIMIZU, Toshihiro)[JP/JP]<br/>〒664-0007 兵庫県伊丹市北野6丁目5番1-608号 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHIWA, Tadao et al.)<br/>〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号<br/>武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> |  | <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |  |
| <p>(54) Title: SUSTAINED RELEASE ORAL PREPARATIONS</p> <p>(54) 発明の名称 徐放性経口製剤</p> <p>(57) Abstract<br/>Oral preparations with sustained release which can be prepared by mixing (1) a quinoline or quinazoline derivative or a thienopyridine or thienopyrimidine derivative with (2) a gelling substance optionally together with (3) a disintegration aid.</p>   |  |  |  |

(57)要約

(1) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体に、(2) ゲル形成物質を含有せしめ、さらに必要により(3) 崩壊助剤を含有せしめることにより、徐放性を有する経口製剤とすることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|                 |             |              |               |
|-----------------|-------------|--------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦     | DM ドミニカ     | KZ カザフスタン    | RU ロシア        |
| AL アルバニア        | EE エストニア    | LC セントルシア    | SD スーダン       |
| AM アルメニア        | ES スペイン     | LI リヒテンシュタイン | SE スウェーデン     |
| AT オーストリア       | FI フィンランド   | LK スリ・ランカ    | SG シンガポール     |
| AU オーストラリア      | FR フランス     | LR リベリア      | SI スロヴェニア     |
| AZ アゼルバイジャン     | GA ガボン      | LS レソト       | SK スロヴァキア     |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国       | LT リトアニア     | SL シエラ・レオネ    |
| BB バルバドス        | GDE グレナダ    | LU ルクセンブルグ   | SN セネガル       |
| BE ベルギー         | GE グルジア     | LV ラトヴィア     | SZ スウェーデン     |
| BF ブルキナ・ファソ     | GH ガーナ      | MA モロッコ      | TD チャード       |
| BG ブルガリア        | GM ガンビア     | MG モナコ       | TG トーゴー       |
| BJ ベナン          | GN ギニア      | MD モルドヴァ     | TJ タジキスタン     |
| BR ブラジル         | GW ギニア・ビサオ  | GR ギリシャ      | TZ タンザニア      |
| BY ベラルーシ        | HRC クロアチア   | HU ヘンガリー     | TM トルクメニスタン   |
| CA カナダ          | ID インドネシア   | IE アイルランド    | TR トルコ        |
| CF 中央アフリカ       | IL インドネシア   | IN インド       | TT トリニダッド・トバゴ |
| CG コンゴー         | IS インドスリランカ | IT インド       | UA ウクライナ      |
| CH スイス          | IE アイルランド   | JP 日本        | UG ウガンダ       |
| CI コートジボアール     | IL イスラエル    | KE ケニア       | US 米国         |
| CM カメルーン        | IN インド      | KG キルギスタン    | UZ ウズベキスタン    |
| CN 中国           | IS アイスランド   | KR 韓国        | VN ヴィエトナム     |
| CR コスタ・リカ       | IT イタリア     | JP 日本        | YU ユーゴースラビア   |
| CU キューバ         | JP 日本       | KE ケニア       | ZA 南アフリカ共和国   |
| CY キプロス         | KG キルギスタン   | KR 北朝鮮       | ZW ジンバブエ      |
| CZ チェコ          | KR 韓国       | PL ポーランド     |               |
| DE ドイツ          |             | PT ポルトガル     |               |
| DK デンマーク        |             | RO ルーマニア     |               |

## 明細書

## 徐放性経口製剤

## 5 技術分野

本発明は、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有する経口投与用の徐放性製剤に関する。

## 背景技術

10 日本特許公開平6-293634号公報（日本特許公報第2647338号）には、低融点油脂状物質を含み、耐摩耗性が改善された素錠が開示されている。この素錠は、前記した耐摩耗性が改善されたという優れた性質を持っているが、崩壊性および溶出性が高いという性質を併せ持つ。しかし、薬物を含有する素錠を経口投与した場合、含有された薬物が消化管内で一度に放出され、薬物によっては高い血中濃度を示すことがある。

15 関節炎治療剤などの抗炎症剤、抗リウマチ剤、骨形成促進剤、および免疫が関与すると考えられる疾患の予防・治療剤などの薬物は、長期間にわたって作用することが求められている。製剤からの放出を持続させ、経口投与後の血中濃度を平滑化することにより、副作用が少なく、充分な作用効果を発揮させることができるようになる。

## 発明の開示

20 本発明者らは、製剤からの放出を持続させ、経口投与後の血中濃度を平滑化を達成するため銳意検討した結果、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体に、ゲル形成物質を含有させ、さらに必要により、崩壊助剤、とりわけ糖類を含有させることにより、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の放出制御が可能になり、その結果充分な徐放性をもたらせることを見出しこの知見にもとづいてさらに研究した結果、

本発明を完成した。

本発明は、

(1) (i) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体および(ii) ゲル形成物質を含有してなる徐放性経口  
5 製剤、

(2) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が、抗炎症作用もしくは抗リウマチ作用を有する化合物である上記(1)項記載の製剤、

(3) さらに崩壊助剤を含有してなる上記(1)項記載の製剤、

10 (4) ゲル形成物質が、水溶性高分子化合物である上記(1)項記載の製剤、

(5) 水溶性高分子化合物が、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールである上記(4)項記載の製剤、

(6) 水溶性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記(4)項記載の製剤、

15 (7) 崩壊助剤が、糖類である上記(3)項記載の製剤、

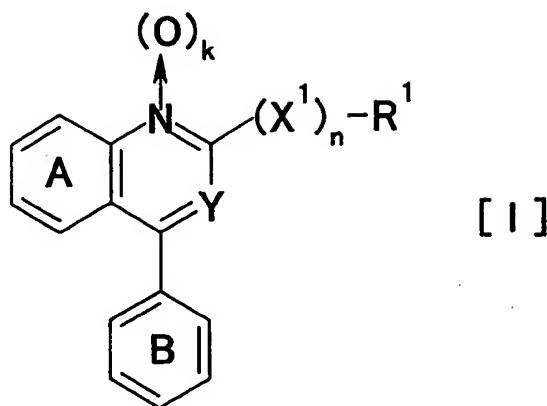
(8) 糖類が糖アルコールである上記(7)項記載の製剤、

(9) (i) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体 : (ii) ゲル形成物質が、重量比で、約1:約0.1~100である上記(1)項記載の製剤、

20 (10) (i) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体 : (ii) ゲル形成物質 : (iii) 崩壊助剤が、重量比で、約1:約0.1~50:約0.01~50である上記(3)項記載の製剤、

(11) ゲル形成物質が、製剤全体に対して約10重量%以上配合された上記(1)項記載の製剤、

25 (12) キノリンもしくはキナゾリン誘導体が式

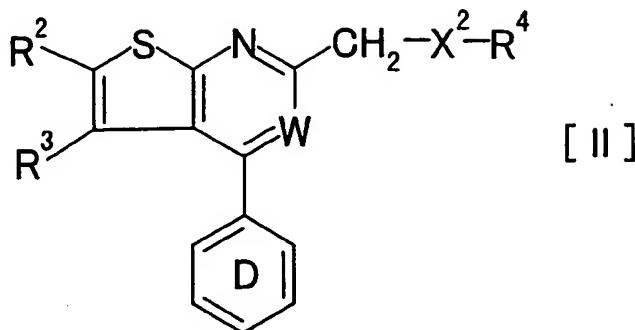


(式中、Yは窒素原子またはC-G（Gはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基、保護されていてもよいヒドロキシアルキル基またはハロゲン原子を示す。）を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、X<sup>1</sup>は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、nは0または1を、kは0または1を示す。GとR<sup>1</sup>とは、互いに結合して環を形成していてよい。環Aおよび環Bはそれぞれ置換基を有していてもよい。)で表される化合物またはその塩である上記(1)項記載の製剤、

10 (13) YがC-G''（G''はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す）であり、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である上記(12)項記載の製剤、

15 (14) キノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体が、エチル4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレートである上記(13)項記載の製剤、

(15) チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が式



〔式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成していてもよい。Wは窒素原子、C—G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基を、X<sup>2</sup>は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—（式中、qは0～5の整数を示す）で表わされる基を、R<sup>4</sup>は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、それぞれ示す。D環は、置換されていてもよい。〕で表される化合物またはその塩である上記（1）項記載の製剤、

10 (16) チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体において、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成しており、WはC—G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基であり、R<sup>4</sup>は置換されていてもよい複素環である上記（15）項記載の製剤、

15 (17) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる経口製剤に、ゲル形成物質を配合してなるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の放出制御方法、

20 (18) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる徐放性製剤を製造するためのゲル形成物質の使用、

(19) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が、抗炎症作用もしくは抗リウマチ作用を有する化

合物である上記（17）項記載の方法、

（20）キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる経口製剤に、ゲル形成物質および崩壊助剤を配合してなるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の放出制御方法、

（21）ゲル形成物質が、水溶性高分子化合物である上記（17）項記載の方法、

（22）水溶性高分子化合物が、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールである上記（21）項記載の方法、

（23）水溶性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記（21）項記載の方法、

（24）崩壊助剤が、糖類である上記（20）項記載の方法、

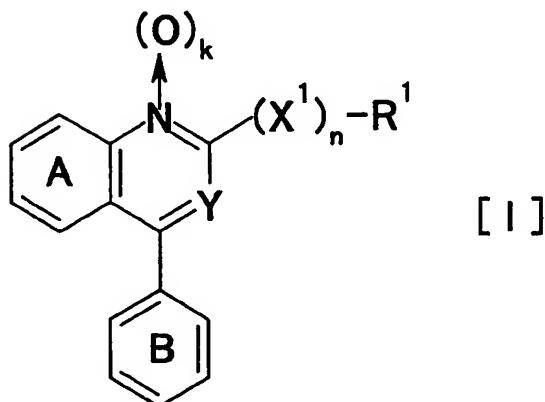
（25）糖類が糖アルコールである上記（24）項記載の方法、

（26）（i）キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：（ii）ゲル形成物質が、重量比で、約1：約0.1～100である上記（17）項記載の方法、

（27）（i）キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：（ii）ゲル形成物質：（iii）崩壊助剤が、重量比で、約1：約0.1～50：約0.01～50である上記（20）項記載の方法、

（28）ゲル形成物質を、製剤全体に対して約10重量%以上配合してなる上記（17）項記載の方法、

（29）キノリンもしくはキナゾリン誘導体が式

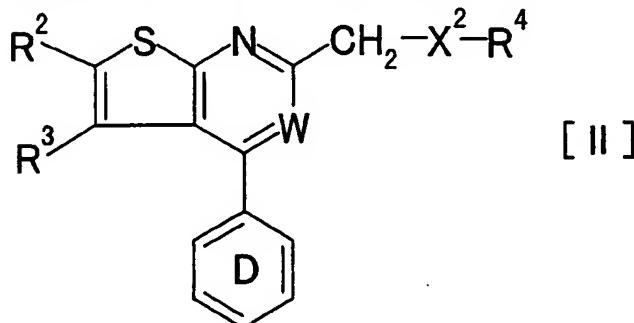


〔式中、Yは窒素原子またはC—G（Gはエステル化もしくはアミド化され  
ていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基、保護されて  
いてもよいヒドロキシアルキル基またはハロゲン原子を示す。）を、R<sup>1</sup>は  
置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、  
5 X<sup>1</sup>は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、nは0または1を、  
kは0または1を示す。GとR<sup>1</sup>とは、互いに結合して環を形成していても  
よい。環Aおよび環Bはそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される  
化合物またはその塩である上記（17）項記載の方法、

（30）YがC—G''（G''はエステル化されていてもよいカルボキシル基  
10 を示す）であり、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で  
置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素  
原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である上記  
（29）項記載の方法、

（31）キノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体が、エチル4-(3,4-  
ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール  
15 -1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレートである上記（30）項記  
載の製剤、

（32）チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が式



20 〔式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原  
子または置換されていてもよいアルキル基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とが結合して置  
換されていてもよい5～7員環を形成していてもよい。Wは窒素原子、C—  
G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロ  
ゲン原子を示す。）で表される基を、X<sup>2</sup>は酸素原子、酸化されていてもよ

い硫黄原子または式  $-(CH_2)_q-$  (式中、q は 0 ~ 5 の整数を示す) で表わされる基を、R<sup>4</sup> は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、それぞれ示す。D 環は、置換されていてもよい。) で表される化合物またはその塩である上記 (17) 項記載の方法、

5 (33) チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体において、R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> とが結合して置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成しており、W は C - G' (式中、G' はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。) で表される基であり、R<sup>4</sup> は置換されていてもよい複素環である上記 (32) 項記載の方法、

10 (34) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が、抗炎症作用もしくは抗リウマチ作用を有する化合物である上記 (18) 項記載の使用、

15 (35) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる徐放性製剤を製造するためのゲル形成物質および崩壊助剤の使用、

(36) ゲル形成物質が、水溶性高分子化合物である上記 (18) 項記載の使用、

(37) 水溶性高分子化合物が、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールである上記 (36) 項記載の使用、

20 (38) 水溶性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチセルロースである上記 (36) 項記載の使用、

(39) 崩壊助剤が、糖類である上記 (35) 項記載の使用、

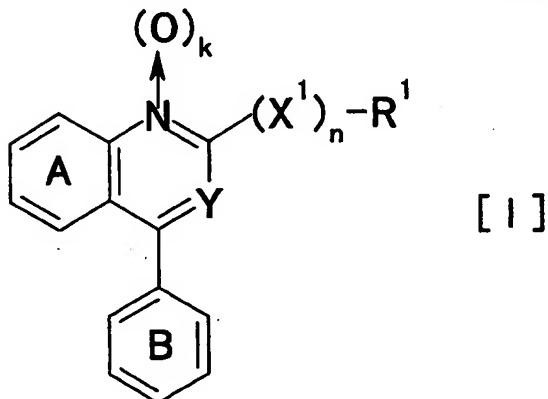
(40) 糖類が糖アルコールである上記 (39) 項記載の使用、

25 (41)(i) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体 : (ii) ゲル形成物質が、重量比で、約 1 : 約 0.1 ~ 100 である上記 (18) 項記載の使用、

(42)(i) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体 : (ii) ゲル形成物質 : (iii) 崩壊助剤が、重量比で、約 1 : 約 0.1 ~ 50 : 約 0.01 ~ 50 である上記 (18) 項記載の使用、

(43) ゲル形成物質が、製剤全体に対して約10重量%以上である上記(18)項記載の使用、

(44) キノリンもしくはキナゾリン誘導体が式

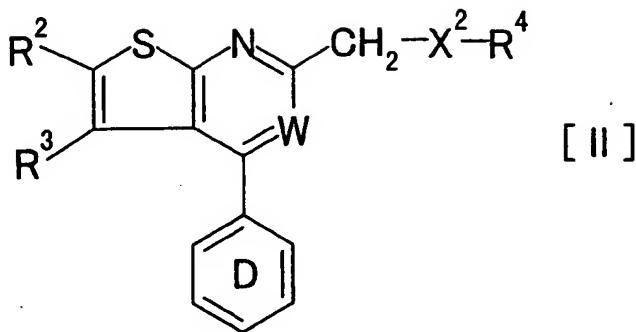


5 [式中、Yは窒素原子またはC-G(Gはエステル化もしくはアミド化され  
ていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基、保護されて  
いてもよいヒドロキシアルキル基またはハロゲン原子を示す。)を、R¹は  
置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、  
X¹は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、nは0または1を、  
10 kは0または1を示す。GとR¹とは、互いに結合して環を形成していても  
よい。環Aおよび環Bはそれぞれ置換基を有していてもよい。]で表される  
化合物またはその塩である上記(18)項記載の使用、

(45) YがC-G''(G''はエステル化されていてもよいカルボキシル基  
を示す)であり、R¹が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で  
置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基(但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素  
原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している)であり、nが0である上記  
(14)項記載の使用、

(46) キノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体が、エチル4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレートである上記(45)項記載の使用、

(47) チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が式



(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成していてもよい。Wは窒素原子、C—G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基を、X<sup>2</sup>は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—（式中、qは0～5の整数を示す）で表わされる基を、R<sup>4</sup>は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、それぞれ示す。D環は、置換されていてもよい。]で表される化合物またはその塩である上記（18）項記載の使用、および  
 5 (48) チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体において、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成しており、WはC—G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基であり、R<sup>4</sup>は置換されていてもよい複素環である上記（18）項記載の使用、に関する。

10

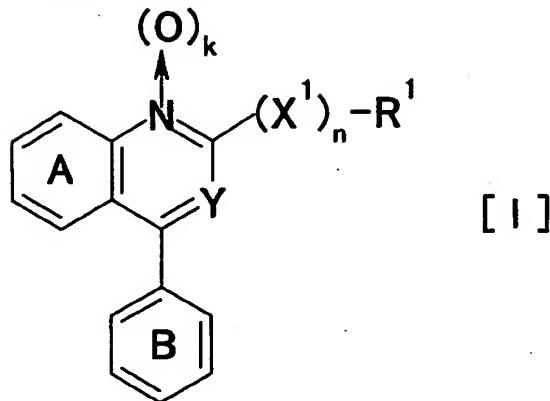
15

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の徐放性経口製剤において含有されるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体は、医薬として用いることのできるものであればいずれでもよい。これら誘導体としては、抗炎症作用（とりわけ抗関節炎作用）、抗リウマチ作用、骨吸収抑制作用、免疫調節作用、および／または免疫性サイトカイン【例えば、インターロイキン-2 (IL-2)、インターフェロン-γ (IFN-γ) など】産生抑制作用を有する化合物が好ましい。

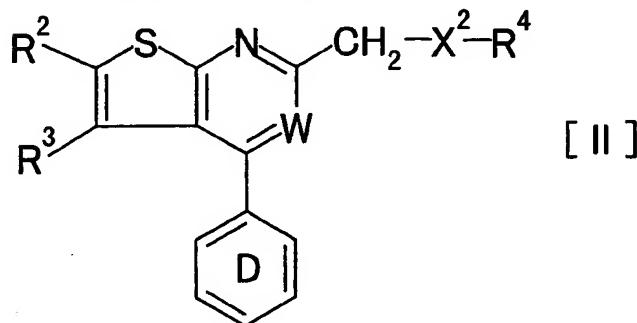
20

本発明の徐放性経口製剤に含有されるキノリンもしくはキナゾリン誘導体の具体例としては、例えば、式



[式中の各基は、前記と同意義を有する。] で表わされる化合物 [I] またはその塩が挙げられる。

本発明の徐放性経口製剤に含有されるチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の具体例としては、例えば、式



[式中の各基は、前記と同意義を有する。] で表わされる化合物 [II] またはその塩が挙げられる。

上記の式 [I] 中、R¹で表される置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基としては、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香炭素環-脂肪族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基等が挙げられる。

該脂肪族炭化水素残基としては、炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素残基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシ

ルなど)、炭素数2～10の不飽和脂肪族炭化水素残基(例えば、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基が挙げられ、その具体例としては、例えば、ビニル(エテニル)、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-ブロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる)などが挙げられる。

該脂環族炭化水素残基としては、炭素数3～8の飽和脂環族炭化水素残基(例、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基が挙げられ、その具体例としては例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。)や、さらに、C<sub>7-10</sub>のビシクロアルキル基(例、ビシクロ[2,2,1]ヘプチル、ビシクロ[2,2,2]オクチル、ビシクロ[3,2,1]オクチル、ビシクロ[3,2,2]ノニル、ビシクロ[3,3,1]ノニル、ビシクロ[4,2,1]ノニル、ビシクロ[4,3,1]デシルなど。)などが挙げられ、炭素数5～8の不飽和脂環族炭化水素残基(例、C<sub>5-8</sub>シクロアルケニル基、C<sub>5-8</sub>シクロアルカジエニル基が挙げられ、その具体例としては、例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘブテニル、2,4-シクロペンタジエニル、2,4-シクロヘキサジエニル、2,5-シクロヘキサジエニル、2,4-シクロヘブタジエニルなどが挙げられる。)などが挙げられる。

該脂環族-脂肪族炭化水素残基としては上記脂環族炭化水素残基と脂肪族炭化水素残基とが結合したもののうち炭素数4～9のもの(例えばシクロブ

ロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロベンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなど) などが挙げられる。

該芳香炭素環-脂肪族炭化水素残基としては、炭素数7~9のフェニルアルキル(例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど)、炭素数11~13のナフチルアルキル(例えば $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなど)などが挙げられる。

該芳香族炭化水素残基としては、例えばフェニル、ナフチル(例、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル)、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどの炭素数6~14のアリール基が挙げられる。

上記の式[I]中、R<sup>1</sup>で表される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、例えば(i)1個の硫黄、窒素または酸素原子を含む5~7員複素環基、(ii)2~4個の窒素原子を含む5~6員複素環基、(iii)1~2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5~6員複素環基が挙げられ、(iv)これらの複素環基は2個以下の窒素原子をふくむ6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。さらに、非芳香族複素環基であってもよい。

該複素環基の具体例としては、例えば、(1)例えば、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基、(2)例えば、ピリジル、ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オ

キソイミダジニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基、

(3) 例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル、トリアゾロ[4, 5-b]ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、キノリジニル、1, 8-ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -、 $\beta$ -または $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、1H-インダゾール-3-イル、1H-インダゾール-1-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-1-イル、1H-ピロロ[1, 2-b] [1, 2, 4]トリアゾール-1-イル、1, 8a-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-1-イル、7-ブリニル、3, 3a-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル、1H-ピラゾロ[4, 3-d]オキサゾール-1-イル、4H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、

1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル、1, 8a-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-1-イル、3, 3a-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル、1, 8a-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-1-イル、1H-ピラゾロ[4, 3-d]オキサゾール-1-イル、4H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾール-4-イル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基が挙げられる。

該非芳香族複素環基の好適な例としては、1～4個の硫黄、窒素または酸素原子を含む3～7員複素環基が挙げられ、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。

上記の式[I]中のR<sup>1</sup>で表される炭化水素残基または複素環基は、その鎖上または環上の置換可能な任意の位置に、置換基を1～3個有していてよい。かかる置換基としては、例えば、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基、オキソ基などが挙げられる。

該置換基としての脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、アルキル基（好ましくは炭素数1～10のアルキル基）、アルケニル基（好ましくは炭素数2～10のアルケニル基）、アルキニル基（好ましくは炭素数2～10のアルキニル基）などが挙げられる。

該アルキル基の好適な例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、tert-ベンチル、1-エチルプロピル、ヘキ

シル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

該アルケニル基の好適な例としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

該アルキニル基の好適な例としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

該置換基としての脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和のC<sub>3-10</sub>脂環式炭化水素基（例えば、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基、C<sub>4-8</sub>シクロアルカジエニル基など）が挙げられる。

該C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基の好適な例としては、例えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。

該C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば、2-シクロペンテニ-1-イル、3-シクロペンテニ-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられ、なかでも、炭素数5~7のシクロアルケニル基が好ましい。

該C<sub>4-8</sub>シクロアルカジエニル基の好適な例としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,

5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられ、なかでも、炭素数5～7のシクロアルカジエニル基が好ましい。

該置換基としてのアリール基としては、炭素数6～14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が好ましく、好適な例としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

該置換基としての芳香族複素環基の好適な例としては、(i) 1個の硫黄、窒素または酸素原子を含む5～7員複素環基、(ii) 2～4個の窒素原子を含む5～6員複素環基、(iii) 1～2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5～6員複素環基が挙げられ、芳香族単環式複素環基として、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキシアゾリル、1, 2, 4-オキシアゾリル、1, 3, 4-オキシアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられ、

(iv) 2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合している芳香族縮合複素環基として、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1,

5-a] ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニルなどが挙げられる。

該置換基としての非芳香族複素環基の好適な例としては、1～4個の硫黄、  
5 窒素または酸素原子を含む3～7員複素環基が挙げられ、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。

該置換基としてのハロゲンの例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素  
10 が挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

該置換基としての置換されていてもよいアミノ基としては、(i)アミノ基、  
および、(ii)置換アミノ基〔炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10の  
15 アルケニル、炭素数2～10のアルキニル、炭素数1～10のアシル基、炭  
素数6～12の芳香族基または複素環基を、1個または2個置換基として有  
するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチ  
ルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェ  
ニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオ  
ニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノなど）〕などが挙げら  
れる。

該置換基としての置換されていてもよいアシル基としては、(i)ホルミル、  
および、(ii)炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニルもしくは  
20 芳香族基とカルボニル基が結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、  
ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノ  
イル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペン  
タンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、  
クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイルなど）  
25 が挙げられる。

該置換基としての置換されていてもよい水酸基としては、(i)水酸基、および、(ii)適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した

水酸基（例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルキルオキシ、アシリルオキシ、アリールオキシなど）が挙げられる。

該アルコキシとしては、炭素数1～10のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど）が好ましい。

該アルケニルオキシとしては、炭素数2～10のアルケニルオキシ（例、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなど）が好ましい。

該アルキニルオキシとしては、炭素数2～10のアルキニルオキシ（例、エチニルオキシ、2-プロピニルオキシなど）が好ましい。

該アラルキルオキシとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどなど）が挙げられる。

該アシリルオキシとしては、炭素数2～4のアルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど）が好ましい。

該アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどが挙げられる。

該置換基としての置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用いられるものを有したチオール基（例えばアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アラルキルチオ、アシリルチオ、アリールチオなど）が挙げられる。

該アルキルチオとしては、炭素数1～10のアルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチ

ルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシリチオなど)が好ましい。

該アルケニルチオとしては、炭素数2～10のアルケニルチオ(例、アリル(allyl)チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ、2-シクロペンテニルメチルチオ、2-シクロヘキセニルメチルチオなど)

5 が好ましい。

該アルキニルチオとしては、炭素数2～10のアルキニルチオ(例、エチニルチオ、2-プロピニルチオなど)が好ましい。

該アラルキルチオとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)が挙げられる。

10 該アシルチオとしては、炭素数2～4のアルカノイルチオ(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)が好ましい。

該アリールチオとしてはフェニルチオ、4-クロロフェニルチオなどが挙げられる。

15 該置換基として示したエステル化されていてもよいカルボキシリ基としては、(i)カルボキシリ基、(ii)カルボキシリ基と炭素数1～6のアルキル基の結合したもの(即ちアルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシリオキシカルボニル等)、(iii)カルボキシリ基と炭素数3～6のアルケニル基の結合したもの(即ちアルケニルオキシカルボニル、例えばアリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等)、および、(iv)カルボニル基とアラルキル基の結合したもの(即ちアラルキルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)などが挙げられる。

上記の式[I]中、R<sup>1</sup>で示される炭化水素残基または複素環基における置換基は、さらにそれぞれ置換可能な任意の位置に適当な置換基を1個以上、好ましくは1～3個有していてもよい。かかる置換基としては、例えばC<sub>1-</sub>

$C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{4-8}$ シクロアルカジエニル基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アラルキル基（例、アリール $C_{1-6}$ アルキル基など）、アミノ基、N-モノ置換アミノ基、N,N-ジ置換アミノ基、アミジノ基、アシル基、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、フェニルカルバモイルなど）、N,N-ジ置換カルバモイル基（N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、モルホリノカルバモイルなど）、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、p-トルエンスルファモイルなど）、N,N-ジ置換スルファモイル基（例、N,N-ジメチルスルファモイル、N-メチル-N-フェニルスルファモイル、ピペリジノスルファモイル、モルホリノスルファモイルなど）、カルボキシル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ヒドロキシル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、 $C_{2-10}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカブト基、 $C_{1-10}$ 低級アルキルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、オキソ基などが挙げられる。かかる置換基の具体例としては、例えば、前記した炭化水素残基、複素環基およびアミノ基上の置換基として示したものと同様のものが挙げられる。

上記の式 [I] 中、 $R^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基としては、好ましい一例として、式- $CH_2-X^3-Z^1$  [式中、 $X^3$ は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または $-(CH_2)_x-$ （式中、 $x$ は0～5の整数を示す）を、 $Z^1$ は置換されていてもよい炭化水素残基、環構成原子により $X^3$ と結合する置換されていてもよい複素環基を示す] で表される基が挙げられる。

$X^3$ で表される酸化されていてもよい硫黄原子としては、チオ基、スルフィニル基およびスルホニル基が挙げられ、とりわけ、チオ基が好ましい。

$X^3$ は、好ましくは、 $-(CH_2)_x-$ （式中、 $x$ は0～2の整数、より好ましくは $x$ は0である）である。

5  $Z^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基としては、前述の $R^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基として例示されたものと同様のものが挙げられる。

10  $Z^1$ で表される環構成原子により $X^3$ と結合する置換されていてもよい複素環基としては、前述の $R^1$ で表される置換されていてもよい複素環基として例示されたもののうち、環構成原子により $X^3$ と結合するものと同様のものが挙げられる。このうち、2ないし3個のヘテロ原子（例、酸素原子、窒素原子、硫黄原子）を含む芳香族5員複素環基が好ましい。

15 上記の式〔I〕中、 $R^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基の好ましい一例として、式 $-(CH_2)_y-Z^2$ （式中、 $y$ は1～4の整数を、 $Z^2$ は置換されていてもよい含窒素不飽和複素環基であって、構成窒素原子において結合するものをそれぞれ示す。）で表わされる基が挙げられる。

20 該置換されていてもよい含窒素不飽和複素環基の含窒素不飽和複素環基としては、例えば、窒素原子を1個以上環構成原子として含む不飽和複素環が挙げられる。このような不飽和複素環基の具体例としては、例えば、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、ピロール-1-イル、テトラゾール-1-イル、2-ピロリン-1-イル、3-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、3-ピラゾリン-1-イル等5員環の含窒素不飽和複素環基が好ましく、これらは縮合環を形成してもよい（例、ベンズイミダゾール-1-イル、インドール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、ベンズトリアゾール-1-イル、ベンゾトリアゾール-2-イル、イソインドール-2-イル、7-ブリニル、1H-ピロロ〔1,2-a〕イミダゾール-1-イル、1H-ピロロ〔1,2-

b) [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル、1, 8 a-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-1-イル、1, 8 a-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-1-イル、3, 3 a-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル、1, 8 a-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]

5 ピリミジン-1-イル、1H-ピラゾロ[4, 3-d]オキサゾール-1-イル、4H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾール-4-イル等)。また、これら5員環の含窒素不飽和複素環基に加えて、1, 4-ジヒドロピリジン-1-イル、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル等の6員環の含窒素不飽和複素環基も挙げられる。

10 上記の式[I]中、R<sup>1</sup>で表される置換されていてもよい炭化水素残基として

式-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-Z<sup>3</sup>で表される基が、好ましい一例として挙げられる。式中、zは、1~4の整数を、Z<sup>3</sup>は式-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) [式中、R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>は、同一または異なって、水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環基を示し、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が互いに結合して置換されていてもよい複素環基を形成していてもよい]で表される置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

15 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>で表される置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基または置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、それぞれ前述のR<sup>1</sup>について例示した置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基または置換されていてもよい複素環基の複素環基と同様のものがそれぞれ挙げられる。

20 R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は互いに結合して環を形成することもあるが、このような-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)の例としては、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-ピペリジル、ピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、ホモピペラジン-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 3, 4-トリアゾール-1-イル、ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、テトラゾール-1-イル、ベンズイミダゾ

ールー 1-イル、インドールー 1-イル、1H-インダゾールー 1-イル等が挙げられる。これらの環は、その環上の置換可能な任意の位置に置換基を 1~3 個有していてもよい。かかる置換基としては、R<sup>1</sup>で表される置換されていてもよい炭化水素残基および置換されていてもよい複素環基上の置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。該置換基にさらに置換基を有していてもよく、該さらに置換基を有していてもよい置換基としては、上記した炭化水素残基または複素環基の置換基にさらに置換基を有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>で表される炭化水素残基および複素環基は、その鎖上または環上の置換可能な任意の位置に置換基を 1~3 個有していてもよい。かかる置換基としては、R<sup>1</sup>で表される置換されていてもよい炭化水素残基および置換されていてもよい複素環基上の置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。該置換基にさらに置換基を有していてもよく、該さらに置換基を有していてもよい置換基としては、上記した炭化水素残基または複素環基の置換基にさらに置換基を有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

上記の式 [I I] 中、R<sup>4</sup>で示される置換されていてもよい複素環基の具体例としては、前記したR<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい複素環基の具体例と同様のものが挙げられる。

上記の式 [I I] 中、R<sup>4</sup>で示される置換されていてもよいアミノ基の具体例としては、式-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) [式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、前記と同意義を有する] で示される置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

上記の式 [I] , [I I] 中、X<sup>1</sup>またはX<sup>2</sup>で表される酸化されていてもよい硫黄原子としては、チオ基、スルフィニル基およびスルホニル基が挙げられ、とりわけ、チオ基が好ましい。

上記の式 [I] , [I I] 中、G またはG'で表されるエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、(i)カルボキシル基、(ii)カルボキシル基と炭素数 1~6 のアルキル基の結合したもの (即ち、アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、

sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、(iii)カルボキシル基と炭素数3～6のアルケニル基の結合したもの(即ち、アルケニルオキシカルボニル、例えばアリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペントニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等)、および、(iv)カルボニル基とアラルキルオキシ基の結合したもの(即ち、アラルキルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)などが挙げられる。該アラルキルオキシカルボニル基におけるアラルキル基としては、アリール基を置換基として有するアルキル基(アリールアルキル基)を意味する。該アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、これらは前記R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい複素環基が有する置換基と同様の置換基を有していてもよい。該アルキル基としては、炭素数1～6の低級アルキル基が好ましい。該アラルキル基の好適な例としては、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチルなどが挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルなどが好ましい。

上記の式[I]中、Gで表わされるアミド化されたカルボキシル基は、-C=O-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>) (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は前記R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>と同意義)で表される。

上記の式[I]中、Gで表わされるアシル基は、ホルミル基、または式-CO-R<sup>9</sup> (式中、R<sup>9</sup>は炭素数1～10のアルキル基または、炭素数2～10のアルケニル基または炭素数6～14のアリール(aryl)基を示す)で表される基が挙げられる。R<sup>9</sup>で示される炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基または炭素数6～14のアリール基の具体例としては、前記したそれぞれのものと同様のものが挙げられる。

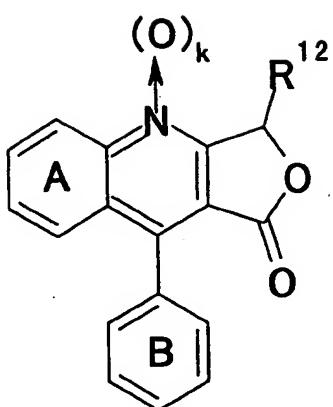
Gがヒドロキシアルキル基であるとき、かかるヒドロキシアルキル基のアルキル基としては、上記R<sup>1</sup>で表される炭化水素残基の例として示したうち炭素数1～8のアルキル基が挙げられる。該ヒドロキシアルキル基は、好ましくは、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CH(OH)-R<sup>10</sup> (R<sup>10</sup>は、上記R<sup>1</sup>で表さ

れる炭化水素残基の例として示したうち炭素数1～7のアルキル基が挙げられる。)で表される。この式中のR<sup>10</sup>は、好ましくは、メチル、エチルなどである。

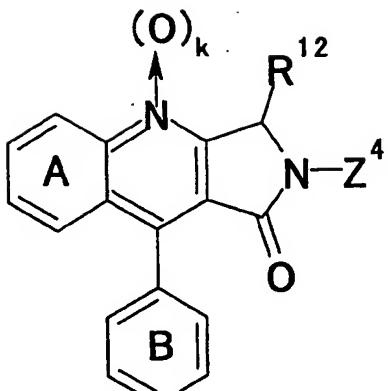
Gが保護されたヒドロキシアルキル基であるとき、この基中の保護されたヒドロキシは、式-CH<sub>2</sub>OOCR<sup>11</sup>または-CH(OOCR<sup>12</sup>)-R<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>は上記と同意義を有し、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、アラルキル基またはアリール基を示す)で表される。R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>で示されるアルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>で示されるアラルキル基としては、C<sub>6-14</sub>アリール基を置換基として有する炭素数1～4のアルキル基(C<sub>6-10</sub>アリール-アルキル基)などを意味する。該C<sub>6-10</sub>アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、該アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチルなどが挙げられる。R<sup>1</sup>およびR<sup>12</sup>で示されるC<sub>6-10</sub>アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

G'がハロゲン原子であるとき、かかるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、好ましくは塩素又は臭素が挙げられる。

上記の式(I)中、YがC-Gであるとき、R<sup>1</sup>とGは互いに結合して5員環を形成してもよい。かかる構造は、次式[III]および[IV]で表される。



[ III ]



[ IV ]

[式中、R<sup>12</sup>は水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環基を、Z<sup>4</sup>は置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基をそれぞれ示し、他の各記号は前記と同意義を有する。]

5

式 [III] および [IV] 中、R<sup>12</sup> および Z<sup>4</sup> で表わされる置換されていてもよい炭化水素残基および置換されていてもよい複素環基としては、前記した R<sup>1</sup> として例示したものと同様のものが挙げられる。Z<sup>4</sup> で表わされる置換されていてもよいアミノ基の具体例としては、前記した Z<sup>3</sup> で表わされる置換されていてもよいアミノ基のそれらと同様のものが挙げられる。

10

また、R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> は互いに結合して隣接するチオフェン環上の炭素原子（即ちピニレン基）とともに形成される 5～7 員環を形成していてもよい。R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が互いに結合して形成される該 5～7 員環としては、(i) C<sub>5</sub>～7 脂環式炭化水素基、または、(ii) 1 個～4 個の酸素原子、酸化されていてもよい 1 個～4 個の硫黄原子もしくは置換されていてもよい C<sub>1</sub>～10 アルキル（好ましくは C<sub>1</sub>～4 アルキル）で置換されていてもよい 1 個の窒素原子を含む 5～7 員複素環基が挙げられる。

15

R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が互いに結合して形成される該 5～7 員環の R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> 部分は、

20

—R<sup>2</sup>—R<sup>3</sup>— で表され、具体的には例えば、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>—、—CH<sub>2</sub>—N(M)—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—、—CH=N—CH<sub>2</sub>—

CH<sub>2</sub>-、-CH=N-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-N(M)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(M)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-などが挙げられる。好ましくは、-CH<sub>2</sub>-N(M)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (Mは、メチル、エチル、プロピル、ベンジルなど)、-CH=N-CH<sub>2</sub>-、-CH=N-CH=CH-が挙げられる。

上記の式(I)中、Mは水素原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルホニル基を示す。

Mで示される置換されていてもよい炭化水素残基としては、R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。例えば、Mで示される置換されていてもよい炭化水素残基としては、置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、ベンジル、フェネチル、2-、3-または4-ピリジルメチル、フェニル基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基等）が挙げられる。

Mで示される置換されていてもよいアシル基としては、上記R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい炭化水素残基および複素環基の置換基としてのアシル基として例示したものと同様のアシル基が挙げられる。

Mで示される置換されていてもよいカルバモイル基としては、R<sup>1</sup><sup>3</sup>NHC-O-で表されるものが挙げられる（R<sup>1</sup><sup>3</sup>は前記R<sup>1</sup>と同意義）。

Mで示される置換されていてもよいチオカルバモイル基としては、R<sup>1</sup>NHCS-で表されるものが挙げられる（R<sup>1</sup><sup>3</sup>は前記R<sup>1</sup>と同意義）。

Mで示される置換されていてもよいスルホニル基としては、R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-で表されるものが挙げられる（R<sup>1</sup><sup>3</sup>は前記R<sup>1</sup>と同意義）。

Mで表わされる置換されていてもよい炭化水素残基としては、C<sub>1-10</sub>アルキル基〔とりわけ、C<sub>1-3</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）〕またはフェニル基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アル

キル基が好ましい。

Mで表される置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基の鎖上の置換基としてのフェニル基は、さらにその置換可能な任意の位置に置換基を1個以上、好ましくは1～3個有していてもよく、該置換基としては、該R<sup>1</sup>で示される炭化水素残基および複素環基上の置換基として示したものと同様な、C<sub>1-10</sub>低級アルキル基、C<sub>2-10</sub>低級アルケニル基、C<sub>2-10</sub>低級アルキニル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルケニル基、C<sub>4-7</sub>シクロアルカジエニル基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アラルキル基（例、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基など）、アミノ基、N-モノ置換アミノ基、N, N-ジ置換アミノ基、アミジノ基、アシル基、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、フェニルカルバモイルなど）、N, N-ジ置換カルバモイル基（例、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、モルホリノカルバモイルなど）、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、p-トルエンスルファモイルなど）、N, N-ジ置換スルファモイル基（例、N, N-ジメチルスルファモイル、N-メチル-N-フェニルスルファモイル、ピペリジノスルファモイル、モルホリノスルファモイルなど）、カルボキシル基、C<sub>1-10</sub>低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ヒドロキシル基、C<sub>1-10</sub>低級アルコキシ基、C<sub>2-10</sub>低級アルケニルオキシ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカブト基、C<sub>1-10</sub>低級アルキルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、オキソ基、ハロゲンなどが挙げられる。

Mで表される置換されていても炭化水素残基としては、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、4-メトキシベンジルなど）が、より好ましい。

R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が互いに結合して形成される置換されていてもよい5～7員環（-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>-）としては、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-B-OCH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-（Bはp-フェニレン基を示す）、-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-などが好ましい。

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>において特に好ましいものとしては、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が共にメチル基であるか、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が互いに結合して-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>-が-CH<sub>2</sub>-N(M)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-（Mは水素原子、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはベンジル）である窒素原子を含む6員環が挙げられる。

上記の式【I】中、環Aおよび環Bは置換基を有してもよく、このような置換基としては例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>2-10</sub>アルケニル基、置換されていてもよいC<sub>2-10</sub>アルキニル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基（例、C<sub>1-10</sub>アルカノイル基、C<sub>2-10</sub>アルケノイル基、C<sub>2-10</sub>アルキノイル基）、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族環基が用いられる。

環Aおよび環Bの置換基として示したハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基としては炭素数1～10の直鎖状アルキル、炭素数3～10の分枝状アルキル、炭素数3～10の環状アルキルのいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。これらC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基は、それぞれその置換可能な任意の位置に、RまたはZ<sup>1</sup>で表される炭化水素残基および複素環基について前述した置換基と同様の置換基を1～3個有していてもよい。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよい水酸基としては、(i)水酸基、および、(ii)水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した水酸基(例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルキルオキシ、アシルオキシ、アリールオキシなど)が挙げられる。

該アルコキシとしては、炭素数1～10のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど)が好ましい。

該アルケニルオキシとしては、炭素数2～10のアルケニルオキシ(例、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなど)が挙げられる。

該アルキニルオキシとしては、炭素数2～10のアルキニルオキシ(例、プロピニルオキシなど)が挙げられる。

該アラルキルオキシとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)が挙げられる。

該アシルオキシとしては、炭素数2～4のアルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)が好ましい。

該アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどが挙げられる。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよいチオール基としては、(i)チオール基、および、(ii)チオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、アリールチオなどが挙げられる。

該アルキルチオとしては、炭素数1～10のアルキルチオ(例、メチルチ

オ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオなど)が好ましい。

5 該アルケニルチオとしては、炭素数2～10のアルケニルチオ(例、アリル(allyl)チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ、2-シクロペンテニルメチルチオ、2-シクロヘキセニルメチルチオなど)が挙げられる。

10 該アルキニルチオとしては、炭素数2～10のアルキニルチオ(例、エチニルチオ、2-プロピニルチオなど)が挙げられる。

該アラルキルチオとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)が挙げられる。

15 該アシルチオとしては、炭素数2～4のアルカノイルチオ(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)が好ましい。

該アリールチオとしてはフェニルチオ、4-クロロフェニルチオなどが挙げられる。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよいアミノ基としては、(i)アミノ基、および、(ii)炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニル、炭素数2～10のアルキニル、炭素数1～10のアシル基、炭素数6～12の芳香族基もしくは複素環基を1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等)が挙げられる。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよいアシル基としては、(i)ホルミル、および、(ii)炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニル、炭素数2～10のアルキニルもしくは炭素数6～12の芳香族基がカルボニル基と結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチ

リル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロ pentan カルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等) が挙げられる。

環Aおよび環Bの置換基として示したエステル化されていてもよいカルボキシとしては、(i)カルボキシル基、(ii)カルボキシル基と炭素数1～6のアルキル基の結合したもの(即ち、アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、(iii)カルボキシル基と炭素数3～6のアルケニル基の結合したもの(即ち、アルケニルオキシカルボニル、例えばアリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等)、および、(iv)カルボニル基とアラルキルオキシ基の結合したもの(即ち、アラルキルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)などが挙げられる。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよい芳香族環基としては、C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素残基(例、フェニル、ナフチル、アントリル等)および複素芳香族残基(例、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル等)などが挙げられる。

かかる環Aおよび環Bの置換基は、それぞれの環上の置換可能ないずれの位置に置換していくてもよく、かつそれぞれ同一または異なって1～4個置換していくてもよい。環Aまたは環B上の置換基が互いに隣接しているときは、隣接する置換基が連結して、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-または-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-O-(ここで、tは3～5の整数、1は1～3の整数を示す)で示される環を形成していくてもよく、かかる環は、ベンゼン環の炭素原子とともに形成される5～7員環を含む。

好ましくは、環Aは少なくとも1個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）、さらに好ましくは少なくとも1個のメトキシで置換されている。さらに好ましくは、環Aは同一または異なる2個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）、好ましくはメトキシで置換されている。具体的には例えば、環Aが、キノリン環またはキナゾリン環の6位および7位で2個のメトキシ基により置換されている場合が特に好ましい。

好ましくは、環Bは少なくとも1個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）、さらに好ましくは少なくとも1個のメトキシまたはイソプロポキシで置換されている。さらに好ましくは、環Bは同一または異なる2個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）で置換されている。具体的には例えば、環Bが、3位でメトキシ基またはイソプロポキシ基により置換され、かつ、4位でメトキシ基より置換されている場合が特に好ましい。

上記式〔II〕で示される化合物の環Dは少なくとも1個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）、さらに好ましくは少なくとも1個のメトキシまたはイソプロポキシで置換されている。さらに好ましくは、環Dは1個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）で置換されている。具体的には例えば、環Dが、4位でメトキシ基より置換されている場合が特に好ましい。

上記式〔I〕で表わされる化合物において、特に好ましいものとして、YがC-G''（G''はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す）であり、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である化合物が挙げられる。

上記式〔II〕で表わされる化合物において、特に好ましいものとして、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が結合して置換されていてもよい5～7員環を形成し、具体的にはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は互いに結合して隣接するチオフェン環上の水素原子（即ちビニレン基）とともに形成される5～7員環を形成し、Wで表わされるC-G'のG'がハロゲン原子を示す化合物が挙げられる。例えば、

3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-  
2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2, 3-b:5, 4-c'] ジピリジン、  
3-クロロ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒ  
ドロ-2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2, 3-b:5, 4-c'] ジピ  
リジン、

3-クロロ-4-(4-エトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-  
2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2, 3-b:5, 4-c'] ジピリジン、  
3-プロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-  
2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2, 3-b:5, 4-c'] ジピリジン、  
7-アセチル-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-ヒドロ  
キシ-3-メトキシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2,  
3-b:5, 4-c'] ジピリジン、

7-アセチル-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-ヒドロ  
キシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2, 3-b:5, 4-  
c'] ジピリジン、

7-アセチル-3-クロロ-4-(4-エトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-  
テトラヒドロ-2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2, 3-b:5, 4-c']  
ジピリジン、

7-アセチル-3-クロロ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 6,  
7, 8-テトラヒドロ-2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2, 3-b:  
5, 4-c'] ジピリジン、またはそれらの塩が挙げられる。

本発明で使用することができるキノリンもしくはキナゾリン誘導体または  
チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の塩としては、薬学的に許  
容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸と  
の塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

該無機塩基との塩の好適な例としては、アルカリ金属塩（例、ナトリウム

塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩など)、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

該有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩の中でも、ナトリウム塩、カリウム塩が最も好ましい。

また、本願発明におけるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩は、水和物であってもよい。

本発明におけるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体は、例えば、特開平6-306052号公報(ヨーロッパ特許出願公開EP-A-567107号公報)、特開平7-118266号公報(EP-A-608870号公報)、特開平7-69890号公報(EP-A-634169号公報)、特開平8-53419号公報(EP-A-686630号公報)、特開平8-225531号公報(国際特許出願公開WO95/24394号公報)、特開平8-225577号公報(WO96/14319号公報)、特開平10-36374号および10-59977号公報(WO97/40050号公報)等に記載の製造法またはそれに準じた方法に従って、容易に製造することができる。

本発明の徐放性経口製剤に含有されるゲル形成物質としては、水溶性高分子化合物が好適である。水溶性高分子化合物としては、好ましくは約2ないし36000 mPa·s、さらに好ましくは約2ないし4000 mPa·s、より好ましくは2ないし1500 mPa·s〔乾燥物換算2% (W/W) 水溶液を20°C ±0.1°Cの条件下で測定〕の粘度を有する化合物が好ましい。水溶性高分子化合物は具体的には、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールなどが挙げられる。

該セルロース誘導体としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース〔例、グレード TC-5 EW (粘度: 2ないし4 mPa·s)、TC-5 MW (粘度: 3ないし6 mPa·s)、TC-5 R (粘度: 4ないし8 mPa·s)、TC-5 S (粘度12ないし18 mPa·s)、60SH-50 (粘度: 40ないし60 mPa·s)、65SH-50 (粘度: 40ないし60 mPa·s)、65SH-400 (粘度: 320ないし480 mPa·s)、90-SH400 (粘度: 320ないし480 mPa·s)、90SH-30000F (粘度: 24000ないし36000 mPa·s) 等〕、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムなどが挙げられる。

該ポリビニル系高分子化合物としては、例えば、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマーなどが挙げられる。

該多価アルコールとしては、本明細書においては25°Cで固体である多価アルコールを示し、例えば、ポリエチレングリコール (好ましくは平均分子量約8000から70000のポリエチレングリコール)、ポリプロピレンアルコール、ポリグリセリンなどが挙げられる。

該ゲル形成物質として、好ましくはセルロース誘導体、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースさらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースが用いられる。

本発明の徐放性経口製剤に含有される崩壊助剤としては、糖類が好ましく、該糖類としては、例えば、糖アルコール (例、エリスリトール、ソルビト

ル、マンニトール、マルチトール、キシリトール、還元澱粉糖化物、還元パラチノースなど)、単糖類(例、グルコース、マンノース、キシロース、ガラクトース、タロースなど)、多糖類(例、マルトース、乳糖(ラクトース)、シュークロースなど)などが挙げられる。

5 該糖類として、より好ましくは、エリスリトールまたはソルビトールが用いられる。

(1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体:(2)ゲル形成物質が、重量比で、約1:約0.1~100となるように混合して用いるのが好ましい。該比率としては、約1:約0.1~50が好ましく、約1:約0.2~20がさらに好ましい。

10 本発明の経口徐放性製剤にさらに(3)崩壊助剤を配合する場合、(1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体:(2)ゲル形成物質:(3)崩壊助剤が、重量比で、約1:約0.1~50:約0.01~50となる量を用いるのが好ましく、重量比で、約1:約0.1~50:約0.05~30となる量を用いるのがさらに好ましく、重量比で、約1:約0.1~50:約0.1~20が最も好適である。

15 本発明の経口徐放性製剤において、ゲル形成物質は製剤全体に対して、好ましくは約10重量%以上、より好ましくは約10ないし99.9重量%、さらに好ましくは約15ないし95重量%、とりわけ好ましくは約20ないし90重量%配合される。

20 本発明の経口製剤にさらに崩壊助剤を配合する場合、崩壊助剤は製剤全体に対して、好ましくは約1重量%以上、より好ましくは約1ないし90重量%、さらに好ましくは約3ないし70重量%、とりわけ好ましくは約5ないし50重量%、最適には約5ないし23重量%配合される。

25 本発明の徐放性経口製剤は、例えば、錠剤、顆粒剤などに成形される。顆粒剤を含むカプセル剤でもよい。その際、ゲル形成物質および崩壊助剤は製剤内部に配合されていても、製剤表面にコーティングされていてもよい。

徐放性経口錠は、有効成分と他の製剤添加物を混合した後、直接加圧成形(打錠)すること、あるいは一旦加圧成形した後に顆粒化し加圧成形(打

錠) することにより得ることもできる。また、有効成分および賦形剤を含む混合物を造粒後、整粒末とした後、その他の製剤素材を混合し打錠しても良い。

前記造粒末は、結合剤を用い、慣用の湿式造粒法および乾式造粒法などの方法で調製できる。好ましい造粒末は、湿式造粒法、例えば、攪拌造粒法、流動造粒法などにより得られる。造粒末の平均粒径は、例えば、約 0.1 ~ 2 000  $\mu$ m、さらに好ましくは約 10 ~ 500  $\mu$ m 程度である。

本発明の錠剤は、通常一般に用いられる自体公知の方法に従って製剤化することができる。例えば、本発明で使用する薬物に、薬学的に許容される担体を配合し、錠剤に成形することができる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。なお、これらの薬学的に許容される担体が、上記したゲル形成物質または崩壊助剤としての作用を有する化合物である場合には、本発明の経口製剤中の配合比率および配合割合に、該化合物の配合量を加えて算出するものとする。

賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、エリスリトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、 $\alpha$ 化でんぶん、部分 $\alpha$ 化でんぶん、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。好ましくは、結晶セルロースが用いられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセ

ルロースなどが挙げられる。

必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができます。

そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピル

セルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニック

F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、

オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）

などが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロ

ロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、

ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙

げられる。着色剤としては、酸化チタン、三二酸化鉄（ベンガラ）、食用色

素などが挙げられる。甘味剤としては、アスパルテーム、サッカリンナトリ

ウム、グリチルリチンニカリウム、ステビアなどが挙げられる。

また、例えば、本発明の徐放経口製剤を顆粒剤として製造する場合は、(1)

キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピ

リミジン誘導体および(2)ゲル形成物質、さらに必要により(3)崩壊助剤を混

合した後、適当な溶媒に溶解した結合液を用い、常法により練合、造粒、乾

燥、整粒し、顆粒を製造する。この顆粒をカプセルに充填し、カプセル剤と

することもできる。

本発明の徐放性経口製剤は、ゲル形成物質等の配合量により、あるいはゲ

ル形成物質および崩壊助剤等の配合量により、薬物の放出期間を適宜調節す

ることができる。本発明の徐放性経口製剤は、通常、約1～48時間、好ま

しくは、約1～24時間、より好ましくは約3～24時間の徐放時間を示す。

本発明において、例えば、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエ

ノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、抗炎症作用を

有し、さらに抗関節炎作用を有する場合、本発明の徐放性経口製剤は、関節に炎症症状を呈する総ての関節炎の予防または治療剤などとして用いることができる。該関節炎としては、例えば、慢性関節リウマチ等が挙げられる。

また、例えば、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、抗リウマチ作用を有する場合、本発明の徐放性経口製剤は、リウマチ等の予防または治療剤などとして用いることができる。

また、例えば、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、骨吸収抑制作用を有する場合、本発明の徐放性経口製剤は、関節炎に伴う骨破壊、骨吸収抑制剤、骨粗鬆症等の予防・治療剤などとして用いることができる。

また、例えば、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、免疫性サイトカイン産生抑制作用を有する場合に、本発明の徐放性経口製剤は、免疫が関与すると考えられる疾患の予防・治療剤、または／および臓器移植後の拒絶反応の予防・治療剤などとして用いることができる。

キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、免疫調節作用または免疫性サイトカイン〔例えば、インターロイキン-2 (IL-2)、インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) など〕の産生を抑制する作用を有する場合、本発明の徐放性経口製剤は、自己免疫疾患を含む免疫が関与すると考えられる疾患の予防または治療剤などとして用いることができる。

かかる対象疾患としては、例えば全身性エリセマトーデス、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、多発性硬化症、乾癬、慢性肝炎、膀胱ガン、25 乳ガン、子宮頸部ガン、慢性リンパ性白血球、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、結腸ガン、直腸ガン、ヘルコバクターピロリ感染症、ホジキン病、インスリン依存性糖尿病、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキン性リンパ腫、非小細胞肺ガン、卵巣ガン、消化性潰瘍、前立腺ガン、敗血症ショック、結核、不妊症、動脈硬化、ペーチュット病、喘息、アトピー性皮膚炎、腎炎、全身

性真菌感染症、急性バクテリア髄膜炎、急性心筋梗塞、急性肺炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、慢性肺炎、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘-帯状疱疹ウイルス感染症、AIDS、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ、侵襲性ブドウ状球菌感染症、末梢血管疾患、敗血症、間質性肝疾患、時局性回腸炎などが挙げられる。とりわけ、本発明の徐放性経口製剤は、全身性エリセマトーデス、慢性肝炎、間質性肝疾患、喘息、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、限局性回腸炎または多発性硬化症等の予防または治療剤などとして用いられる。

本発明の経口製剤は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、ウマ、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全に用いることができる。

本発明の徐放性経口製剤は、薬物を一定量長期にわたって放出するため、安定した薬効が得られるため、効能の高い製剤として使用される。

本発明の徐放性経口製剤の投与量は、含有されるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の種類、含量、剤型、投与対象動物などにより異なるが、これらの薬物の有効量であればよく、成人（体重50Kgとして）一人あたり、約10～500mgを、1日3回ないし1日に1回投与すればよい。

以下に実施例、参考例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

以下の実施例1～16および参考例1において用いられる化合物Aは、エチル4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレートであり、特開平7-118266号公報もしくは特開平8-67679号公報に記載の方法で製造された化合物を用いた。

### 実施例1

化合物A 400g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（グレード T

C-5 MW、信越化学株式会社製) 324 g とエリスリトール 40 g を転動流動造粒機 (MP-10、パウレック社製) に仕込み、給気温度 65°C、噴霧速度 19 g/min の条件で、10 重量% のヒドロキシプロピルメチルセルロース 400 g を噴霧しながら流動造粒した。造粒後、品温 32°C まで乾燥し、造粒末 600 g を秤量し、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 15 g、軽質無水ケイ酸 (グレード サイリシア 320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製) 6 g、ステアリン酸マグネシウム 6 g を添加し混合した。この混合物を打錠機 (Correct 19K AWC、菊水製作所製) を用い、10 mm φ 隅角の杵により錠剤とした (打錠圧 0.2 ton/杵)。錠剤をパワーミル (昭和技研株式会社、P-3) を用いパンチングサイズ 1.5 mm φ で整粒末とした。得られた整流末を再度打錠機 (Correct 19K AWC、菊水製作所製) を用い、10 mm φ 隅角の杵で 1錠当たり 429 mg の錠剤を製造した (打錠圧 1.0 ton/杵)。

## 15 実施例 2

化合物 A 400 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (グレード T C-5 EW、信越化学株式会社製) 324 g を転動流動造粒機 (MP-10、パウレック社製) に仕込み、給気温度 60°C、噴霧速度 19 g/min の条件で、10 重量% のヒドロキシプロピルメチルセルロース 400 g を噴霧しながら流動造粒した。造粒後、品温 33°C まで乾燥し、造粒末 600 g を秤量し、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 15 g、軽質無水ケイ酸 (グレード サイリシア 320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製) 6.1 g、ステアリン酸マグネシウム 6.1 g を添加し混合した。この混合物を打錠機 (Correct 19K AWC、菊水製作所製) を用い、10 mm φ 隅角の杵により錠剤とした (打錠圧約 0.2 ton/杵)。錠剤をパワーミル (昭和技研株式会社、P-3) を用いパンチングサイズ 1.5 mm φ で整粒末とした。得られた整流末を再度打錠機 (Correct 19K AWC、菊水製作所製) を用い、10 mm φ 隅角の杵により 1錠当たり 400 mg の錠剤を得た (打錠圧 1.0 ton/杵)。

## 実施例 3 ~ 6

化合物 A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.9 g [グレード TC-5 EW (実施例 3)、グレード TC-5 MW (実施例 4)、グレード TC-5 R (実施例 5)、グレード TC-5 S (実施例 6)]、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 100 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 400 mg を秤量し、万能試験機 (島津製作所) を用い、10 mm φ隅角の杵で、打錠圧 1.0 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

10

## 実施例 7 ~ 8

化合物 A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 925 mg [グレード TC-5 EW (実施例 7)、グレード TC-5 MW (実施例 8)]、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 75 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 300 mg を秤量し、万能試験機 (島津製作所) を用い、10 mm φ隅角の杵で、打錠圧 1.0 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

## 実施例 9

化合物 A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 630 mg (グレード TC-5 MW)、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 70 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 270 mg を秤量し、万能試験機 (島津製作所) を用い、10 mm φ隅角の杵で、打錠圧 1.0 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

25

## 実施例 10

化合物 A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.85 g (グレード TC-5 EW)、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 150 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 600 mg

を秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、10mmφ隅角の杵で、打錠圧1.0ton/cm<sup>2</sup>で打錠し、錠剤を製造した。

#### 実施例1 1

5 化合物A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.8 g（グレード  
TC-5 EW）、結晶セルロース（グレード アビセルPH101、旭化成  
株式会社製）100mg、エリスリトール 1 g、軽質無水ケイ酸（グレード サ  
イリシア320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製）50mg、ステアリン酸マ  
グネシウム 50mgを秤量し、乳鉢で混合した。この混合末500mgを秤  
10 量し、万能試験機（島津製作所）を用い、10mmφ隅角の杵で、打錠圧1.  
0ton/cm<sup>2</sup>で打錠し、錠剤を製造した。

#### 実施例1 2

15 化合物A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.8 g（グレード  
TC-5 EW）、結晶セルロース（グレード アビセルPH101、旭化成  
株式会社製）100mg、ソルビトール 1 g、軽質無水ケイ酸（グレード サ  
イリシア320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製）50mg、ステアリン酸マ  
グネシウム 50mgを秤量し、乳鉢で混合した。この混合末500mgを秤  
量し、万能試験機（島津製作所）を用い、10mmφ隅角の杵で、打錠圧1.  
20 0ton/cm<sup>2</sup>で打錠し、錠剤を製造した。

#### 実施例1 3～1 6

化合物A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.42 g（グレード  
TC-5 MW）、結晶セルロース（グレード アビセルPH101、旭化成  
株式会社製）100mg、軽質無水ケイ酸（グレード サイリシア320、  
ワイ・ケイ・エフ有限会社製）40mg、ステアリン酸マグネシウム 40m  
g、添加剤 400mg [乳糖（実施例1 3）、クロスカルメロースナトリウ  
ム（アクジゾル、旭化成株）（実施例1 4）、低置換度ヒドロキシプロピル  
セルロース（グレード LH-31）（実施例1 5）、カルメロースカルシ

ウム（グレード ECG-505）（実施例16）]を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末400mgを秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、10mmφ隅角の杵で、打錠圧1.0ton/cm<sup>2</sup>で打錠し、錠剤を製造した。

5

#### 参考例1

化合物A 478.9g、乳糖218.5g、コーンスター<sup>チ</sup>127.9gを転動流動造粒機（MP-10、パウレック社製）に仕込み、給気温度70℃、噴霧速度10g/minの条件で、6重量%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液520gを噴霧しながら流動造粒した。造粒後、品温45℃まで乾燥し、この乾燥物をパワーミル（昭和技研株式会社 P-3、パンチングサイズ1.2mmφ）で粉碎して整粒末とした。ついで、この整粒末853gを用いて、クロスカルメロースナトリウム（アクジゾル、旭化成株式会社）45.5g、ステアリン酸マグネシウム2.7g、ポリエチレングリコール6000（三洋化成株式会社）9.1gを混合した。この混合末を、打錠機（Correct 19K AWC、菊水製作所製）を用い、7mmφ隅角の杵により1錠当たり190mgの錠剤を製造した（打錠圧1.0ton/cm<sup>2</sup>）。

#### 実験例1

実施例4、13、14、15、16で製造した錠剤につき、日本薬局方崩壊試験法に従って、ディスク無しで崩壊試験機（富山産業株式会社）を用い、崩壊時間を調べたところ、実施例4で得られた錠剤のそれは160分、実施例13の錠剤のそれは130分、実施例14の錠剤のそれは90～120分、実施例15の錠剤のそれは140分、実施例16の錠剤のそれは130分であった。

#### 実験例2

参考例1および実施例1～12で得られた錠剤1錠をそれぞれ精密に量り（WT）、0.6%ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）水溶液900mlを用

い、パドル法により 50 rpm で試験を行った。経時に 2 ml サンプリングし、0.45 μm のメンプランフィルターでろ過し、1 ml を正確に量り、移動相 8 ml を正確に量り希釈し、試料溶液とした。別に化合物 A 20 mg を精密に量り (WS) 、移動相を加えて正確に 100 ml とした。この液 1 ml を正確にはかり、移動相 8 ml を正確に量り希釈し、標準溶液とした。試料溶液と標準溶液 10 μl につき、液体クロマトグラフ法で測定した。化合物 A のピーク面積を QT と QS とし、次の式により溶出率を算出した。

溶出率 (%) = QT / QS × 0.9 × WS × 含量 × 理論处方量 / WT / 20

結果を、[表 1] および [表 2] に示す。

10

[表 1]

参考例 1 の錠剤

| 時間 (hr) | 0 | 0.083 | 0.25 | 0.5  | 0.75 |
|---------|---|-------|------|------|------|
| 溶出率 (%) | 0 | 16.6  | 41.9 | 78.6 | 101  |

実施例 1 の錠剤

| 時間 (hr) | 0 | 1   | 2  | 3    | 4    | 5    | 6    |
|---------|---|-----|----|------|------|------|------|
| 溶出率 (%) | 0 | 9.8 | 27 | 45.2 | 61.7 | 75.1 | 84.3 |

15

実施例 2 の錠剤

| 時間 (hr) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|---------|---|------|------|------|------|------|------|
| 溶出率 (%) | 0 | 11.7 | 31.6 | 50.5 | 65.8 | 77.1 | 86.1 |

実施例 3 の錠剤

| 時間 (hr) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    |
|---------|---|------|------|------|------|------|------|
| 溶出率 (%) | 0 | 19.8 | 42.7 | 65.3 | 79.3 | 93.8 | 95.2 |

20

## 実施例 4 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1   | 2    | 3    | 4  | 6    | 8    |
|--------|---|-----|------|------|----|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 9.0 | 21.2 | 40.8 | 55 | 77.9 | 90.7 |

## 実施例 5 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1   | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    |
|--------|---|-----|------|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 7.4 | 19.6 | 36.3 | 50.2 | 75.4 | 92.6 |

5 [表 2]

## 実施例 6 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1   | 2  | 3    | 4    | 6    | 8    |
|--------|---|-----|----|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 4.6 | 11 | 20.1 | 30.3 | 49.5 | 67.7 |

## 実施例 7 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4   | 5   | 6   |
|--------|---|------|------|------|-----|-----|-----|
| 溶出率(%) | 0 | 35.8 | 72.7 | 86.1 | 112 | 104 | 106 |

10 実施例 8 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4  | 5    | 6    |
|--------|---|------|------|------|----|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 13.7 | 37.4 | 54.8 | 77 | 88.3 | 88.9 |

## 実施例 9 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|--------|---|------|------|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 16.8 | 38.9 | 57.7 | 84.6 | 86.8 | 92.6 |

## 実施例 10 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|--------|---|------|------|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 19.1 | 35.6 | 45.9 | 59.2 | 60.9 | 65.2 |

実施例 1 1 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    |
|--------|---|------|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 20.1 | 50.0 | 79.6 | 91.4 | 95.9 |

実施例 1 2 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    |
|--------|---|------|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 28.7 | 63.3 | 92.5 | 98.1 | 99.9 |

5

上記 [表 1] および [表 2] から明らかに如く、参考例 1 の錠剤は、0.75 時間で 100% 溶出するのに対し、実施例 1 ~ 1 2 の錠剤は徐放性を有することが分かる。

10 以下の実施例 1 7 ~ 1 9 および参考例 2 において用いられる化合物 B は、3-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2,3-b:5,4-c'] ジピリジンであり、以下の合成例 1-5 に記載の方法と同様の方法で製造された化合物を用いた。

15

3-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル) チエノ [2,3-b:5,4-c'] ジピリジンの製造：

20 合成例 1

アセトニトリル (48g) を 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (728ml) およびテトラヒドロフラン (900ml) の混合物に -70°C で滴下した。-70°C で 20 分間攪拌した後、4-メトキシベンゾイルクロリド (100g) のテトラヒドロフラン溶液 (200ml) を同温度で滴下した。反応混合物はさらに同温度で 30 分間かき混ぜた後、4 規定塩酸で酸性化した。室温で 30 分

25

間かき混ぜ、析出結晶をろ取し、 $\omega$ -シアノ-4-メトキシアセトフェノン (69.5g, 68%) を得た。エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 127-128°C。

### 5 合成例 2

合成例 1 で得られた化合物 (40g)、硫黄 (8g)、1-ベンジル-4-ピペリドン (43.2g)、モルホリン (19.9g) および 2-プロパノール (1000ml) の混合物を 70°C で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩静置した。析出結晶を濾取し、2-プロパノールで洗浄し、2-アミノ-6-ベンジル-3-(4-メトキシベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [2,3-c] ピリジン (52.4g, 61%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。黄色プリズム晶。融点 164-165°C。

### 合成例 3

合成例 2 で得られた化合物 (8g)、1,3-ジクロロアセトン (5.4g) および テトラヒドロフラン (140ml) の混合物に、氷冷下で塩化アルミニウム (6.5g) を加えた後、2.5 時間還流した。反応混合物をトルエン (100ml) - 水 (100ml) に攪拌しながら注いだ。トルエン層を水洗、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後減圧下に溶媒を留去した。7-ベンジル-3-クロロ-2-クロロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル) チエノ [2,3-b : 5,4-c']ジピリジン (8.2g, 83%) を得た。エタノールから再結晶した。融点 194-195°C。

### 合成例 4

合成例 3 で得られた化合物 (13.9g)、コハク酸イミド (4.4g)、炭酸カリウム (6.2g) および N,N-ジメチルホルムアミド (140ml) の混合物を 70°C で 2 時間攪拌した後、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥 ( $MgSO_4$ ) した後減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶

出する部分より 7-ベンジル-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2,3-b:5,4-c']ジピリジン (21 g, 58%) を得た。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 245 1-243°C。

### 合成例 5

合成例 4 で得た化合物 (14.5 g)、蟻酸 (29.1 ml)、10% パラジウム炭素 (50% 含水物、14.5 g) およびメタノール (500 ml) の混合物を室温で 21 時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後溶媒を留去、残渣物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (10:1, v/v) で溶出する部分から、化合物 B (5.0 g, 42%) を得た。酢酸エチル-メタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 225-226°C。

### 実施例 17

化合物 B 160 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (グレード T C-5 MW、信越化学株式会社製) 689.6 mg、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 96 mg、軽質無水ケイ酸 4.8 mg およびステアリン酸マグネシウム 9.6 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 300 mg を秤量し、万能試験機 (島津製作所) を用い、9.5 mm φ の杵で、打錠圧 1.0 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

25

### 実施例 18~19

化合物 B 160 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (グレード T C-5 EW、信越化学株式会社製) 497.6 mg、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 96 mg、軽質無水ケイ酸

4. 8 mg、ステアリン酸マグネシウム 9. 6 mg および乳糖（実施例 18）あるいはソルビトール（実施例 19）19.2 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 30.0 mg を秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、9.5 mm φ の杵で、打錠圧 1.0 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

5

### 参考例 2

化合物 B 0.5 g、乳糖 2.21 g、コーンスターーチ 0.4 g を乳鉢で混合した後、ヒドロキシプロピルセルロース 0.1 g を含む水溶液 0.7 g を加え練合を行った。40°C、16 時間真空乾燥を行った練合物を乳鉢で粉碎し、整粒末とした。整粒末 2.96 g にクロスカルメロースナトリウム 0.16 g およびステアリン酸マグネシウム 0.016 g を混合した。この混合末 17.0 mg を秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、7.5 mm φ の杵で、打錠圧 1.0 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

15

### 実験例 3

参考例 2 および実施例 17～19 で得られた錠剤 1 錠をそれぞれ精密に秤り、0.3% ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 900 ml を用い、パドル法により 50 rpm で試験を行った。経時的に 1 ml をサンプリングし、0.45 μm のメンブランフィルターで濾過し、0.2 ml を移動相 0.8 ml で希釈後、試料溶液とした。別に化合物 B を正確に秤り、0～62 μg/ml の溶液を調製し、試料溶液と同様に希釈を行い標準溶液とした。標準溶液および試料溶液の 20 μl につき、液体クロマトグラフ法で測定した。標準溶液から、試料溶液の濃度を求め、溶出率を算出した。結果を [表 3] に示す。

25

### [表 3]

#### 参考例 2 の錠剤

| 時間 (hr) | 0 | 0.25 | 0.5  | 0.75 | 1     |
|---------|---|------|------|------|-------|
| 溶出率 (%) | 0 | 55.5 | 88.6 | 97.9 | 100.6 |

## 実施例 17 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 0.5 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    |
|--------|---|-----|------|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 4.6 | 11.4 | 25.2 | 34.4 | 51.7 | 61.0 |

## 実施例 18 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 0.5 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    |
|--------|---|-----|------|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 8.8 | 20.5 | 41.4 | 56.0 | 75.8 | 82.8 |

5

## 実施例 19 の錠剤

| 時間(hr) | 0 | 0.5  | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    |
|--------|---|------|------|------|------|------|------|
| 溶出率(%) | 0 | 18.6 | 44.8 | 77.0 | 85.6 | 90.3 | 91.5 |

## 産業上の利用可能性

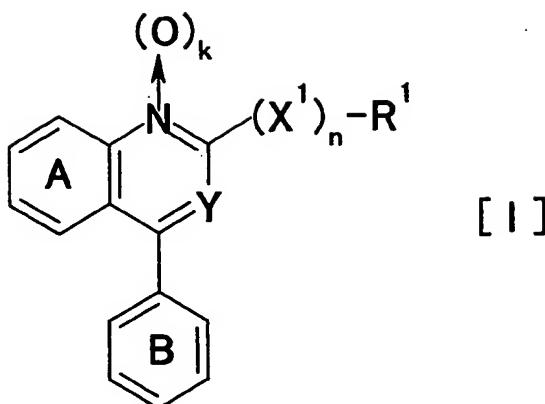
本発明の経口製剤は、優れた徐放性を有するので、血中濃度が平滑化され、効果の持続、副作用の防止の点で、徐放性経口製剤として有利に用いることができる。

また、本発明の経口製剤は、その製造時における造粒物の流動性が良好であるので、打錠性が向上されている。

さらに、ゲル形成物質、さらに必要により崩壊助剤を製剤中に含有せしめることにより、薬物の放出を制御、とりわけ徐放化することができる。

## 請求の範囲

1. (1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体および(2)ゲル形成物質を含有してなる徐放性経口製剤。
- 5 2. キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が、抗炎症作用もしくは抗リウマチ作用を有する化合物である請求項1記載の製剤。
3. さらに崩壊助剤を含有してなる請求項1記載の製剤。
4. ゲル形成物質が、水溶性高分子化合物である請求項1記載の製剤。
- 10 5. 水溶性高分子化合物が、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールである請求項4記載の製剤。
6. 水溶性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項4記載の製剤。
7. 崩壊助剤が、糖類である請求項3記載の製剤。
- 15 8. 糖類が糖アルコールである請求項7記載の製剤。
9. (1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(2)ゲル形成物質が、重量比で、約1：約0.1～100である請求項1記載の製剤。
10. (1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(2)ゲル形成物質：(3)崩壊助剤が、重量比で、約1：約0.1～50：約0.01～50である請求項3記載の製剤。
- 20 11. ゲル形成物質が、製剤全体に対して約10重量%以上配合された請求項1記載の製剤。
12. キノリンもしくはキナゾリン誘導体が式

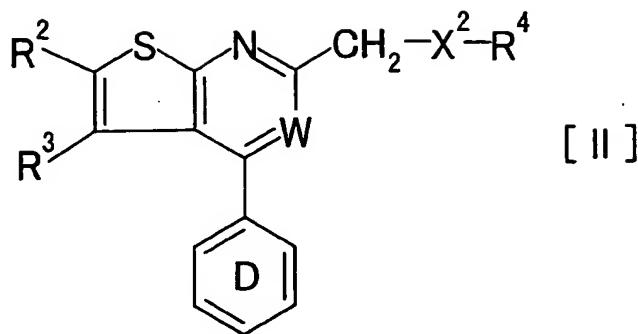


[式中、Yは窒素原子またはC—G（Gはエステル化もしくはアミド化され  
ていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基、保護されて  
いてもよいヒドロキシアルキル基またはハロゲン原子を示す。）を、R<sup>1</sup>は  
5 置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、  
X<sup>1</sup>は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、nは0または1を、  
kは0または1を示す。GとR<sup>1</sup>とは、互いに結合して環を形成していてもよ  
い。環Aおよび環Bはそれぞれ置換基を有していてもよい。]で表される化  
合物またはその塩である請求項1記載の製剤。

10 13. YがC—G''（G''はエステル化されていてもよいカルボキシル基を  
示す）であり、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で置  
換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素原  
子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である請求項  
12記載の製剤。

15 14. キノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体が、エチル4-(3,4-ジ  
メトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-  
1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレートである請求項13記載の  
製剤。

15. チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が式



[式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成していてもよい。Wは窒素原子、C—G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基を、X<sup>2</sup>は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—（式中、qは0～5の整数を示す）で表わされる基を、R<sup>4</sup>は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、それぞれ示す。D環は、置換されていてもよい。]で表される化合物またはその塩である請求項1記載の製剤。

16. チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体において、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成しており、WはC—G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基であり、R<sup>4</sup>は置換されていてもよい複素環である請求項15記載の製剤。

17. キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる経口製剤中に、ゲル形成物質を配合してなるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の放出制御方法。

18. キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体含有徐放性製剤を製造するためのゲル形成物質の使用。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP99/05046**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/47, 31/505, 31/435, 31/495,  
A61K47/30, 47/32, 47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/47, 31/505, 31/435, 31/495,  
A61K47/30, 47/32, 47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y         | JP, 7-118266, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>09 May, 1995 (09.05.95),<br>Full text<br>& EP, 608870, A1 & US, 5436247, A | 1-18                  |
| Y         | JP, 10-17497, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>20 January, 1998 (20.01.98),<br>Full text (Family: none)                   | 1-18                  |
| Y         | JP, 9-136845, A (Euro Celtique SA.),<br>27 May, 1997 (27.05.97),<br>Full text (Family: none)<br>& EP, 253104, A1 & US, 4861598, A | 1-18                  |
| Y         | JP, 6-9388, A (Kodama K.K.),<br>18 January, 1994 (18.01.94),<br>Full text (Family: none)  | 1-18                  |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 December, 1999 (20.12.99)

Date of mailing of the international search report  
11 January, 2000 (11.01.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. C1' A61K31/47, 31/505, 31/435, 31/495,  
 A61K47/30, 47/32, 47/38

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. C1' A61K31/47, 31/505, 31/435, 31/495,  
 A61K47/30, 47/32, 47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y               | JP, 7-118266, A (武田薬品工業株式会社)<br>9. 5月. 1995 (09. 05. 95)<br>全文<br>& EP, 608870, A1 & US, 5436247, A | 1-18             |
| Y               | JP, 10-17497, A (武田薬品工業株式会社)<br>20. 1月. 1998 (20. 01. 98)<br>全文 (ファミリーなし)                           | 1-18             |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

|   |  |
|---|--|
| 国際調査を完了した日<br>20. 12. 99  | 国際調査報告の発送日<br>11.01.00   |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号 100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>中田 とし子 印<br>4C 9841<br>電話番号 03-3581-1101 内線 6460 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 |   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   |                  |
| Y                   | JP, 9-136845, A (ユーモティク リシテ アノニム)<br>27. 5月. 1997 (27. 05. 97)<br>全文 (ファミリーなし)<br>& EP, 253104, A1 & US, 4861598, A | 1-18             |
| Y                   | JP, 6-9388, A (小玉株式会社)<br>18. 1月. 1994 (18. 01. 94)<br>全文 (ファミリーなし)   | 1-18             |